

Etude « ALIM K »

Essai prospectif, multicentrique, contrôlé randomisé, évaluant l'efficacité de la nutrition parentérale sur la qualité de vie et la survie globale chez des patients en phase palliative d'un cancer

Régis AUBRY,

- *Département Douleur / Soins palliatifs, CHU, Besançon*
- *Equipe de recherche pluridisciplinaire « Ethique et progrès » (rattachée au CIC IT 808 INSERM chu Besançon)*
- *Espace éthique Bourgogne Franche Comté*
- *Observatoire national de la fin de vie*



- + **Investigateur principal: Pr Régis Aubry.** CHU Besançon
- + **Co-Investigateur principal: Dr Carole Bouleuc.** Département de Soins de Support et de Soins Palliatifs. Institut Curie .Paris
- + **Promoteur: CHRU de Besançon**
- + **Chef de projet : Elodie Cretin** CIC/ CHRU de Besançon
- + **Méthodologistes:**
Dr Lionel Pazart: CIC du CHRU Besançon .
Pr Mariette Mercier: Plateforme « Qualité de vie et cancer » du Cancéro-pôle Grand Est

Contexte et opportunité

« Pour une éthique du progrès »

L'augmentation de l'espérance de vie avec une maladie cancéreuse évoluée impose que l'on mène des recherches sur la qualité de ces vies prolongées voire sur leur sens

En phase palliative on ne sait pas si la nutrition parentérale est bénéfique, faute d'études contrôlées randomisées

Objectifs de l'étude

- + La finalité est de savoir quelle est la meilleure attitude à adopter chez des patients anorexiques en phase palliative d'un cancer évolué, entre la poursuite d'une nutrition orale (non artificielle) et l'instauration d'une nutrition parentérale (artificielle), en termes de qualité de vie.
- + L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité sur la survie globale, les paramètres nutritionnels, et les aspects médico-économiques des deux modes de nutrition comparés.

Conduire un essai randomisé chez des personnes en situation phase palliative est délicat

- + De nombreux patients sortent prématurément des essais en soins palliatifs parce que leur état de santé est parfois précaire, qu'il se dégrade de façon crescendo.
- + Inclure une personne malade dans un essai impose son accord éclairé, ce qui suppose une information loyale et claire sur la maladie et son avancée. Or la question de l'information pronostique grave est éminemment complexe, nécessitant une approche individualisée .
- + Inclure dans un essai clinique une personne en phase palliative avancée peut apparaître inapproprié d'un point de vue éthique. Il est parfois difficile de faire admettre à la personne voire à ses proches que la question même de la recherche puisse se poser à ce moment ultime de la vie.

conduire une étude randomisée *concernant la pertinence de la nutrition artificielle* chez des personnes en phase palliative est plus encore délicat.

- + la prescription médicale et la mise en œuvre d'une nutrition artificielle, à ce stade de la maladie, repose souvent sur des raisons subjectives liées à des croyances, à une tradition (culturelle, religieuse), à la symbolique de la fonction de nourrir, à la peur très ancrée de mourir de faim, à une représentation du soin...
- + Plus particulièrement, la décision d'arrêt ou de poursuite de la nutrition artificielle est touchée par la même subjectivité, avec dans ce contexte précis et sensible un conflit entre les valeurs personnelles du prescripteur et celles de la personne malade à l'origine de véritables dilemmes éthiques.

La méthodologie de randomisation choisie correspond à la méthode ZELEN

- + Cette méthode propose aux centres investigateurs de randomiser les patients avant d'obtenir leur consentement à participer à l'étude.
- + Les patients randomisés dans le bras traitement de référence (nutrition orale selon le désir du patient) n'ont pas à être informés puisque l'on propose à ces patients de recevoir le traitement standard disponible, ils ne sont donc pas selon lui des sujets « d'étude ».
- + Une fois la randomisation effectuée, un consentement est secondairement demandé uniquement aux patients du bras traitement expérimental (single-consent-design), c'est-à-dire les patients à qui on propose une alimentation parentérale.

- + La répartition des patients dans un des bras de l'étude sera faite lors de la consultation vérifiant les critères d'éligibilité des patients, par accès Internet à la liste de randomisation équilibrée par centre. Cette phase sera coordonnée par le Centre d'Investigation Clinique de Besançon (Chrystelle Vidal) qui établira la liste de randomisation, et mettra à disposition un accès Internet sécurisé disponible 24 heures sur 24 permettant l'allocation des patients à un des deux bras de l'étude. En cas de dysfonctionnement, la communication du bras alloué sera réalisée par fax.

- + Le bras intervention "à l'étude" correspond à une attitude invasive connue (la nutrition parentérale), qui nécessite déjà une information spécifique et un consentement à obtenir. Le schéma de Zelen appliqué dans notre situation, est dans ce sens, très similaire à la "bonne pratique" qui consiste à informer le patient sur une intervention invasive (qu'il peut refuser) et obtenir son consentement pour la mettre en œuvre.
- + Les patients inclus dans le bras « non-expérimental » seront informés et leur consentement sera requis pour la passation des questionnaires de qualité de vie.

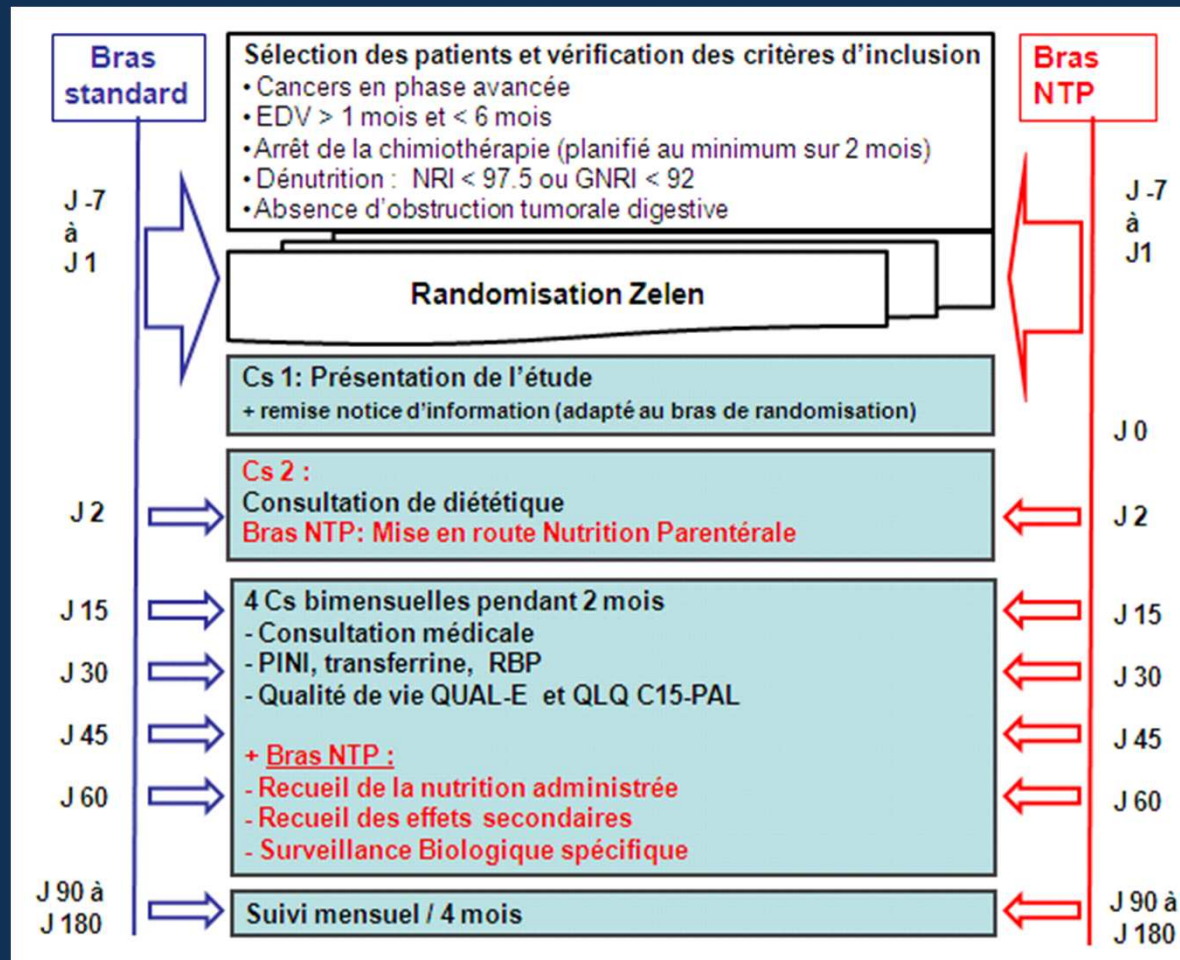
Critères d'inclusion

- + Adulte (plus de 18 ans) atteints d'un cancer en phase palliative
- + Les patients ayant un traitement systémique à visée anticancéreuse peuvent être inclus dans la mesure où le bénéfice apporté est faible (pas de bénéfice en terme de survie attendu).
- + Les patients ayant une radiothérapie antalgique ou devant avoir une chirurgie de confort peuvent être inclus.
- + Espérance de vie supérieure à 1 mois et inférieure à 6 mois
- + Dénutrition avec risque de complications (RNI ou GRNI)
- + Patient ayant un tube digestif fonctionnel.

Critères de non-inclusion

- + Cancer des VADS, de l'œsophage, de l'estomac
- + Carcinose péritonéale symptomatique
- + Tube digestif non fonctionnel
- + Cancer hématologique
- + Pathologies associées ou maladies chroniques (VIH, Insuffisance rénale aiguë, insuffisance cardiaque décompensée, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde...)
- + Patient porteur d'une gastrostomie ou jéjunostomie.
- + Maladie psychiatrique

Déroulement de l'étude



Calendrier prévisionnel

+ Durée de l'étude :

Les inclusions sont prévues sur une période de 12 mois.

Chaque patient est suivi sur une période maximale de 6 mois,.

Le recueil des données ainsi que leur interprétation et leur publication est prévue sur une période 12 mois.

La durée totale de l'étude est de 30 mois

DONNEES RECUEILLIES

Données recueillies dans le dossier médical informatisé

- + Données administratives : Sexe et date de naissance.
- + Situation tumorale Type cancer. Date diagnostic initial. Date 1ère métastase. Nombre et sites métastatiques.
- + Situation thérapeutique : Traitement spécifique en cours. Nombre de ligne de tt spécifique antérieure. Date d'arrêt éventuel des tt spécifiques. Type de tt spécifique en cours éventuel.
- + Données cliniques : poids, PS; Taux de LDH. Index de PINI
- + Suivi diététique: Nutrition parentérale administrée et tolérance

DONNEES RECUEILLIES

Appréciation de la qualité de vie

- + Questionnaire QUAL-E (hétéro évaluation)
- + Questionnaire QLQC-30 (autoévaluation)

Listes des centres investigateurs

- + CLCC Georges-François Leclerc 21034 Dijon Cedex
- + CLCC Centre Alexis Vautrin 54511 Vandoeuvre-les-Nancy
- + CLCC Centre Paul Strauss 67065 Strasbourg
- + CLCC Institut Jean Godinot, 51056 Reims
- + CLCC Institut Gustave Roussy 94805 Villejuif
- + CLCC Institut Curie 75248 Paris
- + CLCC Institut Paoli Calmette 13273 Marseille
- + CLCC Centre Léon Bérard 69373 Lyon
- + CHU de Besançon Service oncologie 25030 Besançon

Etude ancillaire « Recherche qualitative explorant, chez les patients atteints de cancer, leur entourage et leur médecin, les éléments motivant l'acceptation ou le refus de participer à une recherche médicale »

Objectif de l'étude :

- + 1/ Chez les investigateurs des services participants : explorer les éléments motivant leur choix de proposer ou non l'étude à un patient éligible.
- + 2/ Chez les patients du bras à l'étude : explorer leurs motifs d'acceptation et de refus concernant leur participation à une étude proposant l'introduction d'une alimentation artificielle parentérale
- + 3/ Chez les proches des patients : explorer leur point de vue concernant la décision (acceptation ou refus) des patients de participer à l'étude.

Etude ancillaire « Recherche qualitative explorant, chez les patients atteints de cancer, leur entourage et leur médecin, les éléments motivant l'acceptation ou le refus de participer à une recherche médicale »

- + 1/ Le choix de la méthodologie de Zelen dans l'étude ALIM K permet de réduire les éléments liés au design de l'essai dans les facteurs de refus de participation.
- + 2/ Les motifs d'acceptation et de refus d'entrer dans l'étude ALIM K sont influencés par une pensée symbolique concernant l'alimentation (éléments subjectifs liés à des croyances, à valeurs individuelles et collectives, à la peur très ancrée de mourir de faim, à une représentation du soin etc...), qu'il s'agit de décrire et comprendre pour mieux adapter les essais futurs portant sur cette thématique